



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Patentschrift
⑯ DE 44 35 082 C 1

⑯ Int. Cl. 6:
C 08 B 7/00
C 08 B 5/00
C 08 B 5/14

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Patentinhaber:

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V., 80636 München, DE

⑯ Vertreter:

PFENNING MEINIG & PARTNER, 80336 München

⑯ Erfinder:

Wagenknecht, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 14513
Teltow, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

Makromol. Chem. 192, 75-83 (1991);
Cellulosics: Materials for Selective Separations And
Other Technologies, editors: J.F.Kennedy,
G.O.Phillips and P.A. Williams, Ellis Horwood Series
in Polymer Science And Technology, 1993, 205-211;

⑯ Verfahren zur Herstellung von Celluloseacetatphosphat oder Celluloseacetatsulfat
(Celluloseacetatmischester) mit definierter Molekülstruktur und die Verwendung der erhaltenen
Celluloseacetatmischester zur Herstellung von Cellulosephosphat bzw. Cellulosesulfat

⑯ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Celluloseacetatphosphat oder Celluloseacetatsulfat (Cellulo-
seacetatmischester) mit definierter Molekülstruktur der Anh-
ydroglucose-Einheit (AGE) in der C₂-, C₃- und C₆-Position,
durch die Deacetylierung von Cellulosetriacetat (CTA) und
anschließender Veresterung mit folgenden Verfahrensschritt-
en:

- daß CTA in einem aprotischen polaren Lösungsmittel
gelöst wird,
- daß eine Deacetylierung durch Zugabe von Amin zur
CTA-Lösung erfolgt, wobei der Deacetylierungsgrad durch
Auswahl der Deacetylierungszeit im Bereich von 0,5 bis 72
Stunden und/oder der Temperatur im Bereich von 20 bis
100°C einstellbar ist,
- daß das deacetylierte CTA isoliert wird,
- daß anschließend eine Veresterung des deacetylierten
CTA in an und für sich bekannter Weise durchgeführt wird.

DE 44 35 082 C 1

DE 44 35 082 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Celluloseacetatmischerster mit definierter Molekülstruktur in der C₂-, C₃- und C₆-Position der Anhydroglucosid-Einheit (AGE).

Es sind eine Reihe von Verfahren zur Phosphatierung und Sulfatierung von Cellulose oder Cellulosederivaten wie auch teilsubstituierten Celluloseacetaten bekannt. Derartige Celluloseester sind aufgrund ihrer Löslichkeitseigenschaften besonders für den Einsatz im biologisch medizinischen Bereich geeignet.

Die Synthese wasserlöslicher Cellulosephosphate ist in US-PS 2,759,924 von Vkhoreva u. a. (Ref.: CA 85: 162171p) oder Katsuura u. a. (Kogyo Kagaku Zassi 41 (1968) 771; Ref.: CA 69: 97796z) beschrieben, wobei durch Reaktion von Cellulose mit Phosphorsäure in geschmolzenem Harnstoff oder bei Auflösung in 85%iger Phosphorsäure nach längerer Zeit eine ausschließliche Phosphatierung an C₆ erreicht wird (Nehls u. a.: Prog. Polym. Sci., Vol. 19 (1994) 29).

Eine zusammenfassende Darstellung der Sulfatierungsmethoden für Cellulose wird von Philipp u. a. gegeben (Cell. Chem. Technol. 17 (1983) 443), wobei durch direkte Sulfatierung beispielsweise mit Schwefeltrioxid (US-PS 3, 560,480, SW-AS 319 606) zwar lösliche, aber entweder hochsubstituierte Cellulosesulfate (DS > 2) mit erheblicher Substitution an C₆, oder niedersubstituierte Produkte (US-PS 2,539,451, US-PS 2,969,355) mit bevorzugter C₆-Substitution, erhalten werden (Kowasaki u. a.: Polymer Journal 23 (1991) 823).

Dabei läßt sich nur im Bereich hoher Sulfatierungsgrade der Substitutionsort und damit die biologische Aktivität der Cellulosesulfate durch geeignete Nachbehandlung beeinflussen (EP 53 473 A1).

Durch homogene Folgeumsetzung von Cellulosetri-nitrit mit SO₃ im System Cellulose/N₂O₄/DMF (US-PS 4,035,569; DE-OS 21 20 964; DE-OS 25 30 541) ist unter speziellen Bedingungen eine bevorzugte C₂/C₃-Sulfatierung möglich (Schweiger: Carbohydr. Res. 70 (1979) 185; Philipp u. a.: Carbohydr. Res. 164 (1987) 107), jedoch ist dieses System aus technologischen und insbesondere aus toxikologischen Gründen ungeeignet.

Die kommerzielle Herstellung von teilsubstituierten Celluloseacetaten erfolgt über Cellulosetriacetat durch anschließende saure Verseifung im Reaktionssystem Eisessig/Essigsäureanhydrid/Schwefelsäure in Gegenwart von Wasser und führt zur Bildung von freien OH-Gruppen mit statistischer Verteilung in den C₂-, C₃- und C₆-Positionen oder AGE (Kamide u. a.: Polymer J. 19 (1987) 1405). Durch vorzeitigen Abbruch der unter Auflösung der Cellulose erfolgenden Acetylierungsreaktion vor der sauren Verseifung sind jedoch keine definierten Celluloseacetate mit niedrigem Acetylierungsgrad und definierter Substituentenverteilung herstellbar.

Bei weitgehend gleichmäßiger Verteilung der OH-Gruppen auf die C₃-, C₃- und C₆-Positionen in handelsüblichem Cellulose-2,5-acetat läßt sich eine gewisse, nicht sehr ausgeprägte Selektivität bei der anschließenden Sulfatierung oder Phosphatierung über das eingesetzte Veresterungsreagenz erreichen, wobei der verfügbare DS-Bereich sehr begrenzt ist (Wagenknecht u. a.: Cell. Chem. Technol. 25 (1991) 343).

Weiterhin ist bekannt, daß durch homogene Acetylierung von Cellulose mit Acetanhydrid nach Auflösung in nichtderivatisierenden wasserfreien Lösungsmittelsystemen wie N-Ethylpyriniumchlorid/Dimethylformamid-/Pyridin (Husemann u. a.: Makromol. Chem. 128

(1969) 288) oder LiCl/Dimethylacetamid (DE-OS 32 27 267; JP-PS 83-152 002) teilsubstituierte Celluloseacetate in einem breiten DS-Bereich erhalten werden können, die freie OH-Gruppen in C₃>C₂>C₆ (Deus u. a.: Makromol. Chem. 192 (1991) 75) aufweisen. Die Herstellung dieser als potentielles Ausgangsmaterial für eine bevorzugte C₂/C₃-Folgederivatisierung, unter Nutzung der Schutzfunktion der Acetylgruppe prinzipiell geeigneten Celluloseacetate, ist jedoch einerseits technologisch sehr aufwendig, andererseits weisen die Produkte eine unzureichende Selektivität auf.

Die Gewinnung von Celluloseacetaten mit bevorzugt freien OH-Gruppen in den sekundären C₂- und C₃-Positionen der AGE durch Deacetylierung von Cellulosetriacetat, nach Auflösung in Dichlormethan, mit einem Gemisch von Alkalihydroxid/H₂O₂/Tetrahydrofuran oder Dioxan (JP-PS 62-07 701) ist wegen des Einsatzes von Chlorkohlenwasserstoff und der z. T. explosiven und Peroxide bildenden Lösungsmittel, zur Herstellung eines potentiellen Ausgangsproduktes für selektiv substituierte Folgederivate nachteilig. Aufgrund der starken Deacetylierungswirkung von Alkalihydroxiden ist außerdem eine Ungleichmäßigkeit der Deacetylierung entlang und zwischen den Polymerketten des Cellulose-triacetates festzustellen.

Eine homogene basische Deacetylierungsmethode von in N,N-Dimethylacetamid gelöstem Cellulosetriacetat mit Ethyldiamin (Deus u. a.: Makromol. Chem. 192 (1991) 75) führt unter den dort beschriebenen wasserfreien Bedingungen zu einer sehr gleichmäßigen Abspaltung der Acetylgruppen in allen drei Positionen der AGE in einem weiten DS-Bereich. Für die Herstellung regioselektiver substituierter Cellulosederivate durch Folgederivatisierung sind diese Celluloseacetate weitgehend ungeeignet.

Ausgehend hiervon ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein einfaches und toxisch unbedenkliches Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit dem Celluloseacetatmischerster mit definierter Molekülstruktur in der C₂-, C₃- und C₆-Position hergestellt werden können.

Die Erfindung wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind in den Unteransprüchen aufgezeigt.

Überraschenderweise konnte die Anmelderin zeigen, daß CTA gelöst in einem aprotischen Lösungsmittel, mit einem Amin homogen zu einem gewünschten DSAC homogen deacetyliert werden kann. Die erhaltenen Celluloseacetate werden dann isoliert und in an und für sich bekannter Weise zu den gewünschten Mischester umgesetzt.

Erfindungsgemäß werden unter Mischester Celluloseacetatphosphat und Cellulaxacetatsulfat verstanden.

Vorteilhaft beim erfindungsgemäßen Verfahren ist, daß handelsübliches CTA, bevorzugt mit einer DSAC \geq 2,87, ganz besonders bevorzugt mit einer DSAC \geq 2,9, eingesetzt werden kann.

Zur Auflösung dieses CTA können alle aus dem Stand der Technik bekannten aprotischen polaren Lösungsmittel eingesetzt werden. Beispiele hierfür sind Aceton, Acetonitril, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäure-triamid. Ganz besonders bevorzugt ist jedoch die Verwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO). Die Anmelderin konnte hierbei in ihren Versuchen zeigen, daß besonders bei der Verwendung von DMSO als aprotisches polares Lösungsmittel eine ausgezeichnete homogene Deacetylierung eintritt. Zur Gewährleistung einer mög-

lichst gleichmäßigen Deacetylierung entlang und zwischen den Polymerketten ist es weiterhin bevorzugt, destillativ gereinigtes DMSO einzusetzen.

Als Deacetylierungsmittel können vorteilhafterweise auch handelsübliche Amine eingesetzt werden.

Es ist dabei bevorzugt, wenn das Deacetylierungsmittel aus einer der drei folgenden Gruppen ausgewählt ist:

1. aus primären Aminen der allgemeinen Formel (1)

$\text{H}_2\text{N} - \text{R}_1$

worin R_1 ein Alkylrest mit $\text{C}_3 - \text{C}_8$ oder ein Cycloalkylrest ist. Besonders bevorzugt ist es hierbei, wenn der Rest R_1 ein Alkylrest mit $\text{C}_4 - \text{C}_6$ und der Cycloalkylrest ein C_6 -Rest ist.

2. Aus den primären Diaminen der allgemeinen Formel (2)

$\text{H}_2\text{N} - \text{R}_2 - \text{NH}_2$

worin R_2 ein Alkylrest mit $\text{C}_4 - \text{C}_8$ ist. Auch hier ist es bevorzugt, wenn der Alkylrest R_2 ein $\text{C}_4 - \text{C}_6$ -Rest ist.

3. Aus den sekundären Aminen der allgemeinen Formel (3)

$\text{R}_3 - \text{N}(\text{K}) - \text{R}_4$

worin R_3 und R_4 ein Alkylrest mit $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ist und gleich oder verschieden sein kann. Besonders bevorzugt bei dieser Gruppe ist es, wenn das sekundäre Amin Dimethylamin ist.

Die vorstehend beschriebenen Deacetylierungsmittel werden dabei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, vorzugsweise von 2 bis 6 Mol, bezogen auf 1 Mol Anhydroglucose-Einheiten eingesetzt.

Besonders bevorzugt ist es dabei, wenn die Zudosierung des Amin zur Cellulosetriacetatlösung in Form einer wäßrigen Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz von DMSO über einen Zeitraum von 0,1 bis 1 Std. unter intensivem Rühren erfolgt. Die eingesetzte Wassermenge kann dabei im Bereich von 10 bis 100 Mol, vorzugsweise 10 bis 30 Mol, je Mol AGE liegen.

Durch Auswahl der Reaktionstemperaturen und/oder der Reaktionszeit ist es nun möglich, einen gewünschten Deacetylierungsgrad einzustellen (Fig. 1). Die Reaktionstemperatur während der Deacetylierung kann dabei im Bereich 20 bis 100°C, vorzugsweise 60 bis 80°C, und die Reaktionszeit im Bereich von 0,5 bis 72 Std, vorzugsweise von 1 bis 36 Std, liegen.

Mit dem vorstehend detailliert beschriebenen Verfahren lässt sich nun eine homogene Deacetylierung ohne Ausfällung des Polymeren in einem weiten DS-Bereich, stark bevorzugt an den sekundären C_2 - und C_3 -Positionen erreichen, wobei das Celluloseacetat bis zu Restacetylgehalten von $\text{DSAC} = 0,25$ in Lösung gehalten werden kann.

Nach der Deacetylierung wird das teilsubstituierte Celluloseacetat bevorzugterweise mit Wasser, besonders bevorzugt unter Zusatz von Essigsäure, gefällt, gewaschen und anschließend getrocknet.

Zur anschließenden ionischen Veresterung wird in an sich bekannter Weise das selektiv deacetylierte Celluloseacetat unter weitgehend wasserfreien Bedingungen in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Py-

ridin aufgelöst oder verquollen.

Zur Veresterung im Falle von Celluloseacetatphosphaten wird bevorzugterweise mit Phosphatierungsmitteln wie Polyphosphorsäure, POCl_3 oder HPO_2Cl_2 , zweckmäßigerweise gelöst in dem entsprechenden organischen Medium, in Gegenwart eines Amins, vorzugsweise eines tertiären Amins wie Triethylamin, Tri-n-butylamin oder Pyridin gearbeitet. Bei Celluloseacetatsulfaten wird bevorzugt mit Sulfatierungsmitteln wie $\text{SO}_3\text{Cl} - \text{SO}_3\text{H}$, SO_2Cl_2 oder $\text{ml}_2\text{SO}_3\text{H}$ ohne Aminzusatz gearbeitet.

Unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen erfolgt unter Ausnutzung der Schutzgruppenfunktionen der Restacetylgruppen ausschließlich eine Phosphatierung oder Sulfatierung freier Hydroxylgruppen.

Die Reaktionstemperaturen für die Veresterung liegen je nach der gewählten Veresterungsmethode gewöhnlich im Bereich von 20 bis 30°C, in besonderen Fällen der Phosphatierung mit Polyphosphorsäure/Tri-n-butylamin/DMF bei 120°C oder der Sulfatierung im System-Amidosulfonsäure/DMF zweckmäßigerweise bei 60 bis 80°C.

Die Reaktionszeiten betragen 0,5 bis 24 Std., vorzugsweise 1 bis 6 Std. Die erhaltenen Ester können dann in bekannter Weise gereinigt, isoliert und getrocknet werden. Als Fällungs- und Reinigungsmedien für die synthetisierten Celluloseacetatphosphate oder -acetatsulfate werden bei höheren Acetylierungsgraden vorteilhafterweise Wasser oder wäßrige Natriumacetatlösungen, bei niederen Restacetylgehalten niedere Alkohole, alkoholische Natriumacetatlösungen oder Aceton, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser oder Ethanol verwendet.

Die Trocknung der Mischester oder der nach basischer Deacetylierung erhaltenen Ester erfolgt zweckmäßigerweise bei Temperaturen unter oder um 50°C, gegebenenfalls im Vakuum. Dem gewünschten Endprodukt entsprechend erfolgt zur Gewinnung selektiv in C_2 - und C_3 -Position substituierter Cellulosephosphate oder -sulfate die Abspaltung der restlichen Acetylgruppen zweckmäßigerweise mit wäßriger oder ethanolischer Natronlauge mit anschließender Rückneutralisation und Aufarbeitung.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die mit diesem Verfahren hergestellten Produkte weisen somit folgende entscheidende Vorteile auf:

— Die Deacetylierungsmethode von Cellulosetriacetat führt unter Einsatz technisch gebräuchlicher, weitgehend unbedenklicher Chemikalien zu teilsubstituierten Celluloseacetaten mit stark bevorzugter Anordnung der freien OH-Gruppen in den sekundären C_2 - und C_3 -Positionen der AGE der Cellulose bis hin zu reinen C_6 -Acetaten.

— Dabei lässt sich die Reaktion hinsichtlich der Homogenität des Reaktionssystems so steuern, daß in einem sehr breiten DSAC-Bereich von $\geq 2,9$ bis 0,25 ohne Ausfällung des Polymeren eine hohe Gleichmäßigkeit entlang und zwischen den Polymerketten gegeben ist, die sich sehr vorteilhaft auf die Löslichkeitseigenschaften dieses Zwischenproduktes und der daraus hergestellten Mischester auswirkt.

— Der Deacetylierungsgrad kann über die Reaktionsbedingungen sehr genau gesteuert werden.

— Unter Nutzung der Schutzgruppenfunktion der restlichen Acetylgruppen sind der Ort und der maximal erreichbare DS der Folgederivatisierung zu anionischen Cellulosemischestern mittels üblicher

Veresterungsmethoden auf einfache Weise steuerbar.

— Die hergestellten Celluloseestern weisen eine hohe Selektivität hinsichtlich des Substitutionsortes der anionischen Estergruppen auf.

— Je nach dem beabsichtigten Verwendungszweck können unter Nutzung der unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften in organischen und/oder wässrigen Medien die erhaltenen Mischester als solche verwendet werden oder durch Einstellung eines alkalischen pH-Wertes als einfache Phosphat- oder Sulfatester der Cellulose eingesetzt werden.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Fig. 1 und 9 Ausführungsbeispielen erläutert.

Fig. 1 zeigt nun den zeitlichen Verlauf der Deacetylierung von CTA in DMSO bei 80°C mit verschiedenen Aminen in Gegenwart von 22 Mol Wasser je Mol AGE. Hierin bedeutet DMA Dimethylamin, HDMA Hexamethylendiamin, HA Hexylamin, HZ Hydrazin. Gleichzeitig ist noch die zugegebene Menge in Mol/Mol AGE angegeben. Fig. 1 zeigt nun sehr anschaulich, wie mittels Steuerung der Reaktionszeit und der Auswahl der Amine die Deacetylierung beeinflusst werden kann. Erfahrungsgemäß ist somit mit dem vorgeschlagenen Verfahren eine Steuerung des Verfahrens zur Herstellung der Estern in eine definierte Molekülstruktur möglich.

Ausführungsbeispiele

In den folgenden Beispielen bedeuten die Abkürzungen CTA = Cellulosetriacetat, CA = partiell deacetyliertes Cellulosetriacetat, CAP = Celluloseacetatphosphat, CP = Cellulosephosphat, CAS = Celluloseacetatsulfat, CS = Cellulosesulfat, DMSO = Dimethylsulfoxid und DMF = Dimethylformamid.

Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel)

Herstellung von CAS aus handelsüblichen Cellulose-2,5-acetat:

200 g (0,76 mol) bei 105°C getrocknetes Celluloseacetat (DSAC = 2,38 mit C₂ = 0,85, C₃ = 0,80 und C₆ = 0,73 wurden in 11 DMF (Wassergehalt ~ 0,03%) aufgelöst, zur Sulfatierung eine Lösung von 61 g SO₃ (0,76 mol) in 450 ml DMF bei 200°C innerhalb von 30 Min. zuge tropft und noch 2 Std. bei 20°C gerührt. Der Ansatz wurde mit 1,3 l 10masse%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, nach 30 Min. Röhren das Natriumcelluloseacetatsulfat in 4,5 l 4masse%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gefällt, dreimal ca. 1 Std. mit 1,5 l frischem Fällmittel gewaschen bis das Filtrat sulfationenfrei war, dreimal mit 1 l Ethanol nachgewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Das CAS wies einen DSAC = 2,3 und einen DS_s = 0,53 auf.

Herstellung von CS aus handelsüblichen Cellulose-2,5-acetat:

Die Reaktionsschritte Sulfatierung, Neutralisation und Fällung sowie das Waschen des entstandenen Na-CAS mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung erfolgten analog, jedoch wurde das Fällungsprodukt zur Deacetylierung in eine Lösung von 80 g NaOH in 160 ml Wasser und 800 ml Ethanol eingerührt, 2 Std. weitergerührt, ca. 15 Std. stehen gelassen, wiederum 15 Min. durchgerührt, mit Essigsäure auf pH 8 eingestellt, das erhaltene CS abgetrennt, dreimal ca. 30 Min. mit je 1 l Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 50°C ge-

trocknet.

Das erhaltene fremdsalzfreie, in Wasser lösliche Na-CS wies einen DS_s = 0,61 mit C₂ = 0,20, C₃ = 0,20 und C₆ = 0,21 auf.

5

Beispiel 2

200 g CTA (0,7 mol) mit einem DSAC = 2,90 und einer Substituentenverteilung von C₂ = 1, C₃ = 1 und C₆ = 0,9 wurden in 3,6 l destillativ gereinigtem DMSO bei 80°C unter intensivem Röhren aufgelöst, zur Deacetylierung ein Gemisch bestehend aus 186,5 g Dimethylamin (4,2 mol)/280 g Wasser (15,5 mol) und 100 ml DMSO, wobei das Dimethylamin in Form einer handelsüblichen 40masse%igen wässrigen Lösung eingesetzt wurde, innerhalb von ca. 15 Min. zudosiert und 20 Std. bei 80°C gerührt. Unter Kühlung wurden zur Neutralisation auf pH-6 280 ml Essigsäure hinzugefügt, das CA in ca. 4 l Ethanol gefällt, mit je ca. 2,5 l Ethanol 3 bis 4 mal bis zur Essigsäurefreiheit unter Röhren gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Das wasserunlösliche, in DMSO oder 40masse%iger wässriger Magnesiumperchloratlösung lösliche Celluloseacetat wies einen DSAC = 0,85 mit C₂ = 0,05/C₃ = 0,15/C₆ = 0,70 auf.

11,86 g (0,06 mol) des erhaltenen, bei 105°C getrocknetem CA wurden in 150 ml frisch destilliertem DMF (Wassergehalt ~ 0,02%) bei 80°C unter ständigem Röhren suspendiert. Dem Ansatz wurde anschließend eine Lösung von 30,5 g (0,09 mol) Polyphosphorsäure (P₄O₁₃H₆) in 200 ml DMF und 66,8 g Tri-n-butylamin (0,36 mol) innerhalb von 5 Min. zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 120°C temperiert, die entstandene Lösung 6 Std. bei 120°C gerührt, der gebildete CAP-Mischester durch Einröhren des Reaktionsansatzes in das ca. 3-fache Volumen Fällungsmittel, bestehend aus 1,5 l 2 Masse% Natriumacetat enthaltenen Ethanol, ausgefällt und abgetrennt, mit Ethanol unter Zusatz von Salzsäure bei einem pH-Wert von ~ 2 bis zur Phosphationenfreiheit des Filtrats gewaschen, mit 4 Masse% NaOH und 8 Masse% Wasser enthaltenen Ethanol auf einen pH-Wert von 7 bis 8 eingestellt und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Der Natrium-Celluloseacetatphosphatester wies einen DSAC = 0,83 und DS_p = 1,20 auf.

Zur Herstellung des einfach anionischen Esters wurde das CAP nach Entfernung der Fremdphosphate mit 100 ml 4 Masse% NaOH und 8 Masse% Wasser enthaltendem Ethanol deacetyliert, die Suspension mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 7 bis 8 eingestellt, 3 mal mit ca. 100 ml Ethanol nachgewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Das isolierte Natriumcellulosephosphat wies einen analytisch ermittelten DS_p = 1,16 und einen über ¹³C-NMR spektroskopisch ermittelten Gesamt-DS_p = 0,96 mit einer Substituentenverteilung an C₂/C₃ = 0,77 und C₆ = 0,19 auf.

Beispiel 3

60 Zur Deacetylierung des CTA (0,7 mol) wurde wie in Beispiel 2 verfahren, jedoch betrug die Deacetylierung 11 Std. bei 80°C.

Es wurde ein wasserunlösliches, in DMSO, DMF, Pyridin oder 40masse%iger wässriger Magnesiumperchloratlösung lösliches Celluloseacetat mit einem DSAC = 1,70 mit C₂ = 0,35/C₃ = 0,45/C₆ = 0,90 erhalten.

Zur Phosphatierung wurde wie in Beispiel 2 verfahren, jedoch 14 g (0,6 mol) dieses CA eingesetzt.

Nach entsprechender Phosphatierung wurde ein in DMSO löslicher CAP-Mischerster mit $DS_{AC} = 1,72$ und $DS_p = 0,64$ isoliert.

Durch entsprechende Deacetylierung und analoger Aufarbeitung wurde eine Natrium-Cellulosephosphat mit einem analytisch-ermittelten $DS_p = 0,62$ und einem über ^{13}C -NMR spektroskopisch ermittelten Gesamt- $DS_p = 0,63$ mit einer Substituentenverteilung von $C_2/C_3 = 0,51$ und $C_6 = 0,12$ erhalten.

Beispiel 4

Es wurde zunächst analog Beispiel 2 verfahren, das CTA (0,7 mol) jedoch 2 Std. bei $80^\circ C$ deacetyliert, nach Neutralisation des Ansatzes mit Essigsäure auf pH-6 das CA durch Einröhren in 7 l ca. $60^\circ C$ warmes Wasser gefällt, nach 30 Min. abfiltriert, mit je 4 l Wasser dreimal gewaschen und im Vakuum bei $60^\circ C$ getrocknet.

Das wasserunlösliche, in DMSO, DMF, Pyridin, Aceton, Ethyllactat und Chloroform lösliche CA wies einen $DS_{AC} = 2,6$ mit einer Substituentenverteilung von $C_2 = 0,8/C_3 = 0,8/C_6 = 1,0$ auf.

Durch entsprechende Phosphatierung unter Einsatz von 16,25 g (0,06 mol) dieses CA wurde ein DMSO lösliches CAP mit $DS_{AC} = 2,6$ und $DS_p = 0,13$ erhalten. Nach vollständiger Deacetylierung und Aufarbeitung betrug der DS_p des Natrium-Cellulosephosphats 0,08 mit einer Substituentenverteilung von $C_2/C_3 = 0,07$ und $C_6 \leq 0,01$.

Beispiel 5

Es wurde zunächst wie in Beispiel 2 verfahren, jedoch zur Deacetylierung des CTA (0,7 mol) ein Gemisch von 140 g Dimethylamin (3 mol)/280 g Wasser (15,5 mol)/200 ml DMSO und 12 Std. bei $80^\circ C$ eingesetzt.

Das wasserunlösliche, in DMSO, DMF, Pyridin oder 40 masse%iger wäßriger Magnesiumperchloratlösung lösliche Celluloseacetat wies einen $DS_{AC} = 1,35$ mit einer Substituentenverteilung von $C_2 = 0,2/C_3 = 0,35/C_6 = 0,8$ auf.

Nach entsprechender Phosphatierung unter Einsatz von 13,2 g (0,06 mol) des isolierten und getrockneten CA wurde ein in DMSO löslicher CAP-Mischerster mit $DS_{AC} = 1,40$ und $DS_p = 0,80$ erhalten.

Durch entsprechende Deacetylierung und analoger Aufarbeitung wurde ein Natrium-Cellulosephosphat mit einem $DS_p = 0,75$ und einer Substituentenverteilung von $C_2/C_3 = 0,62$ und $C_6 = 0,13$ gewonnen.

Beispiel 6

200 g bei $105^\circ C$ getrocknetes CTA (0,7 mol) wurden in 3,6 l DMSO bei $80^\circ C$ aufgelöst, mit einer Lösung von 187,5 g (1,6 mol) Hexamethylendiamin in 280 ml (15,5 mol) Wasser innerhalb von 5 Min. versetzt und zur partiellen Deacetylierung 4,5 Std. bei $80^\circ C$ gerührt. Die Lösung wurde mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 6 gebracht, das Celluloseacetat mit Wasser gefällt und salzfrei gewaschen und im Vakuum bei $50^\circ C$ getrocknet.

Das in DMSO, DMF, Pyridin und Ethyllactat lösliche Produkt wies einen $DS_{AC} = 2,41$ mit einer Substituentenverteilung von $C_2 = 0,68/C_3 = 0,73/C_6 = 1,0$ auf.

185 g (0,7 mol) des bei $105^\circ C$ getrockneten CA wurden in 1,7 l frisch destilliertem DMF (Wassergehalt $\leq 0,02\%$) bei $80^\circ C$ unter Röhren aufgelöst und zur Sulfatierung eine Lösung von 82 g (0,84 mol) NH_2SO_3H in

300 ml DMF innerhalb von 15 Min. zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 1,5 Std. bei $80^\circ C$ wurde der gebildete CAS-Mischerster durch Einröhren des Reaktionsansatzes in das 3-fache Volumen Fällungsmittel, bestehend aus 2 Masse% Ammoniumacetat enthaltendem Wasser, ausgefällt und abfiltriert, dreimal mit dem Fällungsmittel bis zur Sulfationsfreiheit des Filtrats gewaschen, zweimal mit Ethanol nachgewaschen und im Vakuum bei $50^\circ C$ getrocknet.

Der erhaltene, in Wasser hochquellbare Ammonium-Celluloseacetatsulfatester wies einen $DS_{AC} = 2,40$ und einen $DS_s = 0,25$ auf.

Zur Herstellung des einfachen anionischen Esters der das CAS nach Entfernung der Fremdsulfate mit 4 Masse% NaOH und 8 Masse% Wasser enthaltendem Ethanol 15 Std. bei $20^\circ C$ deacetyliert, die Suspension mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 8 eingestellt, dreimal mit je 1 l Ethanol nachgewaschen und im Vakuum bei $50^\circ C$ getrocknet.

Das erhaltene wasserlösliche Natriumcellulosesulfat wies einen $DS_s = 0,26$ mit einer Substituentenverteilung an $C_2 = 0,17$, $C_3 = 0,08$ und $C_6 \leq 0,01$ auf.

Beispiel 7

Es wurde zunächst wie in Beispiel 6 verfahren, die Deacetylierung des CTA (0,7 mol) mit dem entsprechenden Hexamethylendiamin/Wasser-Gemisch jedoch 14 Std. bei $80^\circ C$ durchgeführt. Das in DMSO, DMF, Pyridin oder 40 masse%iger wäßriger Magnesiumperchloratlösung lösliche Celluloseacetat wies einen $DS_{AC} = 1,48$ mit einer Substituentenverteilung von $C_2 = 0,18/C_3 = 0,45/C_6 = 0,85$ auf.

13,5 (0,06 mol) des bei $105^\circ C$ getrockneten CA wurden in 100 ml DMF bei $80^\circ C$ gelöst, zur Sulfatierung mit einer Lösung von 15,8 g (1,63 mol) NH_2SO_3H in 60 ml DMF innerhalb von 5 Min. versetzt und 1,5 Std. bei $80^\circ C$ gerührt. Das CAS wurde mit 3 masse%iger ethanolischer Natriumacetatlösung gefällt, mit Ethanol salzfrei gewaschen und im Vakuum bei $60^\circ C$ getrocknet.

Das CAS wies einen $DS_{AC} = 1,45$ und einen DS_s von 1,1 auf. Nach entsprechender quantitativen Deacetylierung mit Masse% NaOH und Masse% Wasser enthaltendem Ethanol, Neutralisation auf einen pH-Wert von 7 bis 8 und Nachwäsche mit Ethanol wurde ein wasserlösliches Cellulosesulfat mit einem DS_s von 1,14 und einer Substituentenverteilung von $C_2 = 0,74$, $C_3 = 0,13$ und $C_6 = 0,28$ erhalten.

Beispiel 8

Es wurde wie in Beispiel 6 verfahren, jedoch die Deacetylierung des CTA (0,7 mol) über 24 Std. bei $80^\circ C$ durchgeführt. Nach Neutralisation mit Essigsäure auf pH-Wert 6 wurde in Ethanol gefällt, mit Ethanol salzfrei gewaschen und im Vakuum bei $50^\circ C$ getrocknet.

Das isolierte CA wies einen $DS_{AC} = 0,80$ mit $C_2 = 0,05$, $C_3 = 0,1$ und $C_6 = 0,65$ auf. Nach Sulfatierung von 11,7 g (0,06 mol) des CA in 100 ml DMF mittels einer Lösung von 23,3 g (0,24 mol) Sulfaminsäure in 100 ml DMF bei einer Reaktionszeit von 3 Std. bei $80^\circ C$ wurde mit konz. Ammoniaklösung auf pH - 8 eingestellt, das CAS mit 30 Vol.-% Ethanol enthaltendem Aceton gefällt, mit Ethanol salzfrei gewaschen und im Vakuum bei $50^\circ C$ getrocknet. Es wurde ein wasserlösliches Ammonium-Celluloseacetatsulfat mit $DS_{AC} = 0,77$ und $DS_s = 1,75$ erhalten.

Nach Deacetylierung und Isolierung des Produktes

wurde ein wasserlösliches Natrium-Cellulosesulfat mit einem DS_s = 1,51 bei C₂ = 0,83, C₃ = 0,17 und C₆ = 0,51 erhalten.

Beispiel 9

5

200 g (0,7 mol) CTA wurden in 2 l DMSO gelöst, zur Deacetylierung bei 80°C mit einer Lösung von 425 g (4,2 mol) Hexylamin in 140 ml (7,8 mol) Wasser innerhalb von 10 Min. versetzt und 3 Std. bei 80°C gerührt. Unter Kühlung wurde der pH-Wert auf 7 eingestellt, das CA mit Wasser ausgefällt und gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet. Es wurde ein DSAC = 1,83 mit C₂ = 0,48, C₃ = 0,50 und C₆ = 0,85 gefunden.

10

6 g (0,025 mol) des CA wurden bei 105°C getrocknet, in 50 ml DMF bei 20°C unter Röhren aufgelöst, eine Lösung von 4 g SO₃ (0,05 mol) in 30 ml DMF innerhalb von 10 Min. zugetropft und 1 Std. bei 20°C sulfatiert.

15

Das CAS wurde in 200 ml 4 Masse% NaOH und 8 Masse% Wasser enthaltendem Ethanol gefällt und gleichzeitig deacetyliert. Anschließend wurde abfiltriert, das CAS in Wasser aufgelöst, mit Essigsäure auf pH = 7 eingestellt, durch Dialyse von Fremdsalzen befreit und gefriergetrocknet.

20

Das Na-CS wies einen DS_s = 1,03 mit C₂ = 0,52, C₃ = 0,28 und C₆ = 0,23 auf.

25

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Celluloseacetatphosphat oder Celluloseacetatsulfat (Celluloseacetatmischerster) mit definierter Molekülstruktur der Anhydroglucose-Einheit (AGE) in der C₂-, C₃- und C₆-Position durch Deacetylierung von Cellulosetriacetat (CTA) und anschließender Veresterung, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) CTA in einem aprotischen polaren Lösungsmittel löst,
 - b) eine teilweise Deacetylierung durch Zugabe von Amin in wäßriger Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz eines organischen Lösungsmittels, zur CTA-Lösung durchführt wobei man den Deacetylierungsgrad durch Auswahl der Deacetylierungszeit im Bereich von 0,5 bis 72 Stunden und der Temperatur im Bereich von 20 bis 100°C einstellt,
 - c) das teilweise deacetylierte CTA isoliert und trocknet, und
 - d) anschließend das teilweise deacetylierte CTA in an sich bekannter Weise phosphatiert oder sulfatiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als aprotisches polares Lösungsmittel (Verfahrensschritt a) Aceton, Acetonitril, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Pyridin einsetzt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in Verfahrensschritt b) folgende Amine einsetzt:
 - a) primäre Amine der allgemeinen Formel 1

30

35

40

45

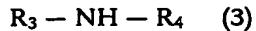
50

55

60



worin R₂ ein C₄–C₈-Alkylrest ist,
c) sekundäre Amine der allgemeinen Formel 3



worin R₃ und R₄ ein C₁–C₃-Alkylrest ist und gleich oder verschieden sein kann oder Mischungen dieser Amine.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 bis 10 Mol Amin auf ein Mol AGE einsetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man 10 bis 100 Mol Wasser je Mol AGE in Form der wäßrigen Aminlösung einsetzt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man im Temperaturbereich von 60 bis 80°C deacetyliert.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem Zeitbereich von 1 bis 36 Stunden deacetyliert.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man das teilweise deacetylierte CTA zur Veresterung in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie es in Anspruch 2 genannt ist, löst.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man bei Reaktionstemperaturen im Bereich von 20 bis 120°C und bei Reaktionszeiten im Bereich von 0,5 bis 24 Stunden phosphatiert oder sulfatiert (Verfahrensschritt d).
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man der Phosphatierung bzw. Sulfatierung den Celluloseacetatmischerster isoliert und reinigt.
11. Verwendung der nach einem der Ansprüche 1 bis 10 erhaltenen Celluloseacetatmischerster zur Herstellung von Cellulosephosphat bzw. Cellulosesulfat, dadurch gekennzeichnet, daß man die Celluloseacetatmischerster durch Abspaltung der restlichen Acetylgruppen in die einfachen Cellulosephosphat- oder Cellulosesulfatester überführt und diese anschließend isoliert und reinigt.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man basisch deacetyliert.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen



worin R₁ ein C₃- bis C₈-Alkylrest oder r ein Cy-cloalkylrest ist,
b) primäre Diamine der allgemeinen Formel 2

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIGUR 1

Acetyl-DS

